

ファーマコゲノミクス検査の運用指針¹

遺伝子関連検査²は、近年のゲノム・遺伝子解析研究の進歩と検査技術の革新の結果、対象が拡大し、病原体(ウイルス、細菌など)の検出やがん細胞における特異的遺伝子異常の検出のみならず、分子標的療法における治療薬の選択や効果予測に用いる体細胞遺伝子検査がすでに保険診療で利用可能となった。

さらに遺伝子関連検査は、治療薬の副作用予測や投与量調節にも利用可能となり、薬物代謝などに関係した遺伝子の解析に基づく検査システムなどが開発されファーマコゲノミクス(pharmacogenomics: PGx)³検査として利用が拡大しつつある。そして、PGx検査として、2008年6月に抗がん剤イリノテカンによる副作用の可能性を調べるヒト遺伝子診断薬〔UDP-グルクロン酸転移酵素をコードする遺伝子(*UGT1A1*)多型検査〕が初めて厚生労働省から製造販売承認を取得し、11月には保険適用となった。

しかしながら、本検査は遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)に相当する。したがって、検査の運用にあたり、適切な診療体制を整える為には、遺伝医学関連10学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」(2003年)などの指針を参照する必要がある。

一方、同じ遺伝学的検査であっても、PGx検査の目的は、薬物の効果や副作用の予測補助であり、単一遺伝子疾患における診断とは異なる。このため、PGx検査の利用において、診療現場の実情に即した内容の運用指針の策定が求められる。

¹ 本運用指針の適用範囲は、遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)とし、体細胞遺伝子検査(がん細胞などにおける治療標的を明らかにするための検査)は対象外とする。

また、ヒトゲノム・遺伝子解析研究および薬事法に従い実施される治験(市販後調査を含む)は対象外とした。

² 遺伝子関連検査〔(1)病原体遺伝子検査、(2)ヒト体細胞遺伝子検査、(3)ヒト遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)〕の分類と定義については、別紙1.用語の定義1)を参照のこと。

³ ファーマコゲノミクス(pharmacogenomics: PGx)検査の定義については、別紙1.用語の定義2)を参照のこと。

これらの背景を鑑みて、今回、各種指針で述べられている内容を踏まえつつ、PGx 検査の普及と適正な利用の促進を目的とし、PGx 検査を被検者に提供する主治医と医療機関、PGx 製品を提供する診断薬メーカーおよびこれら検査を受託する衛生検査所を対象として、以下の4つの項目について、診療現場の実情に即した内容の運用指針を暫定的に策定した。

なお、PGx 検査を取巻く環境や技術的進歩が非常に早いことから、本運用指針は必要に応じて適宜見直しを図る予定である。

1. 検査実施時のインフォームド・コンセントについて

PGx 検査におけるインフォームド・コンセントにおいては被検者が、検査実施にあたり主治医、必要に応じて担当者(薬剤師・看護師・臨床検査技師等)から検査に関する十分な説明を受け、その検査の目的、方法、精度、限界、結果の開示方法および予測される不利益などを理解し、原則として、自由意思に基づき検査実施について同意することが求められる。

ここで最も重要なことは、「PGx 検査実施についての同意」の部分とともに「検査に関する十分な説明」である。

被検者に対して説明する検査の具体的な内容として、遺伝医学関連10学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」では、「検査の目的、方法、予想される検査結果、内容(想定される被検者の利益・不利益を含む)、精度(特に不可避な診断限界)、被検者のとり得る選択肢、実施にあたっての医療上の危険性」などが挙げられている。これらについて、主治医、必要に応じて担当者(薬剤師・看護師・臨床検査技師等)は、被検者に対して説明し、同意を受ける。

一方、これらの説明項目は、被検者に提供されるPGx 検査の製品や検査の内容によって異なる。このため、PGx 製品や検査を提供する企業(診断薬メーカーおよび衛生検査所等)においては、供給するPGx 製品・検査における特性を明らかにし、前記項目(検査の分析妥当性、臨床的妥当性を含む)それぞれについて分かりやすい情報を主治医および医療機関に提供する。

2. 検査前後の説明

PGx 検査の利用においては、PGx 検査に関する専門的知識を有する主治医、必要に応じて担当者(薬剤師・看護師等)により、被検者に対して検査前後の説明を行う。

また、主治医および医療機関は、被検者の検査の利用に必要な情報へのアクセスを確保することが重要である。

なお、PGx 検査を利用する主治医および PGx 検査について必要に応じて被検者に説明を行う担当者(薬剤師・看護師・臨床検査技師等)に対しては、講習会またはそれに準ずる教育機会への参加を推奨する。

また、PGx検査が遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)であることを考慮し、主治医および医療機関は、被検者の希望がある場合には、専門医を紹介する、または遺伝カウンセリングが受けられる体制を整えておく。

3. 個人の遺伝情報の保護

現在、単一遺伝子疾患の診断を目的とした遺伝学的検査では匿名化⁴や親展報告書⁵などにより、個人情報保護されている。

PGx 検査の実施においても、単一遺伝子疾患が考えられる場合は、医療機関等において、各種安全管理措置(組織的、人的、物理的、技術的安全管理措置)を講じた上で、個人情報の保護⁶は「匿名化」にて運用する。

ただし、単一遺伝子疾患が考えられる場合でも、原則として、健康障害をもたらさない場合はその限りでない。

4. 検査に用いた生体試料(検体)の取扱い

遺伝学的検査の実施においては、検査後の生体試料(検体)について他の研究などへの利用の可能性が懸念されている。

これらの懸念を払拭し、PGx検査の適切な利用を促進するために、他の臨床検査における試料の取り扱いと同様に、日本臨床検査医学会の見解「臨床検査を終了した検体の業務、教育、研究のための使用について」(2002年)を参照し、「原則として、明確な一定期間の後、試料を廃棄する⁷」という規定を設けて運用する。

⁴ 別紙1. 用語の定義 3)および2. 参考ガイドライン等 3)、6)を参照のこと。

⁵ 別紙2. 参考ガイドライン等 6)を参照のこと。

⁶ 別紙2. 参考ガイドライン等 2)を参照のこと。

⁷ 別紙1. 用語の定義 4)および2. 参考ガイドライン等 4)、5)、6)を参照のこと。

別紙

1. 用語の定義

1) 遺伝子関連検査の分類と定義

特定非営利活動法人(NPO)日本臨床検査標準協議会(Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards: JCCLS⁸)に設置された「遺伝子関連検査標準化専門委員会」では、これまで用いられてきた「遺伝子検査」の用語を次のように分類・定義し、(1)～(3)を「遺伝子関連検査」として総称する。

(1) 病原体遺伝子検査(病原体核酸検査)

ヒトに感染症を引き起こす外来性の病原体(ウイルス、細菌等微生物)の核酸(DNAあるいはRNA)を検出・解析する検査

(2) ヒト体細胞遺伝子検査

癌細胞特有の遺伝子の構造異常等を検出する遺伝子検査および遺伝子発現解析等、疾患病変部・組織に局限し、病状とともに変化し得る一時的な遺伝子情報を明らかにする検査

(3) ヒト遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)

単一遺伝子疾患、多因子疾患、薬物等の効果・副作用・代謝、個人識別に関わる遺伝学的検査等、ゲノムおよびミトコンドリア内の原則的に生涯変化しない、その個体が生来的に保有する遺伝学的情報(生殖細胞系列の遺伝子解析より明らかにされる情報)を明らかにする検査

以上の(1)(2)(3)をそれぞれ、(1)病原体遺伝子検査、(2)体細胞遺伝子検査、(3)遺伝学的検査と略す。

2) ゲノム薬理学(ファーマコゲノミクス;PGx)と薬理遺伝学(ファーマコジェネティクス;PGt)

「ゲノム薬理学における用語集」(厚生労働省)では、ゲノム薬理学(Pharmacogenomics: PGx)と薬理遺伝学(Pharmacogenetics: PGt)を以下に定義している。

(1) ゲノム薬理学(Pharmacogenomics: PGx) :

薬物応答と関連する DNA 及び RNA の特性の変異に関する研究

(2) 薬理遺伝学(Pharmacogenetics: PGt) :

ゲノム薬理学(PGx)の一部であり、薬物応答と関連する DNA 配列の変異に関する研究

⁸ NPO 法人日本臨床検査標準協議会は、臨床検査医学の標準化に長らく貢献しており、1985年に米国の NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards: 米国臨床検査標準委員会、現在は名称を CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) に変更) をモデルとして臨床検査医学の標準化を主な事業内容として設立された。また、NPO 法人日本臨床検査標準協議会は主に、特別会員(官公庁)、正会員(関連医学学会、協会、団体)、特別助成団体(日本医師会)、特別維持会員(企業)、個人会員等から構成されている。

<http://www.jccls.org/index.html>

3) 匿名化

ある人の個人識別情報が含まれている情報が外部に漏洩しないように、その人に関する情報から個人識別情報の全部又は一部を取り除き、代わりにその人と関わりのない符号又は番号を付すことをいう。検体に付随する情報のうち、ある情報だけでは特定の人を識別できない情報であっても、他で入手できる情報と組み合わせることによりその人を識別できる場合には、組合わせに必要な情報の全部又は一部を取り除いて、その人が識別できないようにすることをいう。

匿名化には、次に挙げるものがある。

a. 連結可能匿名化

必要な場合に個人を識別できるように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化

b. 連結不可能匿名化

個人を識別できないように、上記aのような対応表を残さない方法による匿名化
(「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」より引用)

なお、本運用指針の対象とする「診療における匿名化」とは、医療機関において、被検者氏名と匿名化符号又は番号を記載した対応表を作成し、厳密に保管された連結可能匿名化をいう。

4) 検査に用いた生体試料(検体)

- (1)被検者より採取された血液、組織、細胞、体液および排泄物やこれらから調製・精製された DNA および RNA をいう。
- (2)PGx検査を被検者に提供する医療機関および衛生検査所において、保管期間を経過した検体の一部を、検査の精度の維持・向上のため管理試料として用いる場合には、匿名化を厳格に行ない(連結不可能匿名化)、倫理審査委員会の承認を受けた上で実施するなど各施設の責任のもと対処する。

2. 参考ガイドライン等

- 1) ヘルシンキ宣言「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」
(2008年10月修正:WMA(世界医師会))
<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
- 2) 「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」
(平成16年12月24日通達、平成18年4月21日改正) 厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/170805-11a.pdf>
- 3) 「遺伝学的検査に関するガイドライン」(平成15年8月)
日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、日本産科婦人科学会、
日本小児遺伝学会、日本人類遺伝会、日本先天異常学会、日本先天代謝異常学会、
日本マススクリーニング学会、日本臨床検査医学会、家族性腫瘍研究会)
<http://jshg.jp/> <http://jshg.jp/resources/data/10academies.pdf>
- 4) 「臨床検査を終了した検体の業務、教育、研究のための使用について」
(2002年5月25日)日本臨床検査医学会
<http://www.jscp.org/kentai.htm>

- 5) 臨床研究に関する倫理指針質疑応答集(Q&A)の周知について
(平成 20 年 12 月 26 日)
厚生労働省医政局研究会開発振興課長
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/gigisyokai.pdf>
- 6) 「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」
(平成 13 年 4 月 10 日策定 平成 16 年 9 月 16 日改正 平成 19 年 4 月 1 日改正)
社団法人日本衛生検査所協会
<http://www.jrcla.or.jp/>
- 7) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」
(平成 13 年 3 月 29 日策定 平成 16 年 12 月 28 日全部改正
平成 17 年 6 月 29 日一部改正)
文部科学省、厚生労働省、経済産業省
http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/genome/04122801.htm
- 8) ゲノム薬理学における用語集について(平成 20 年 1 月 9 日)
厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 安全対策課
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e15_08_01_09.pdf
- 9) 医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクス実施に際し考慮すべき事項(暫定版)
(2008 年 3 月 14 日) 日本製薬工業会 医薬品評価委員会
<http://www.jpma.or.jp/about/basis/guide/phamageno.html>
- 10) 「ゲノム薬理学を利用した治験について」(平成 20 年年 9 月 30 日)
「ゲノム薬理学を利用する医薬品の臨床試験の実施に関する Q&A」
厚生労働省 医薬品食品局 審査管理課
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/2028I200930007.pdf>
- 11) 「OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing」
「分子遺伝学的検査における質保証に関するOECDガイドライン」
(2007 年 5 月) <http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>